

**S-(LOWER FATTY ACID) SUBSTITUTED GLUTATHIONE DERIVATIVE.**

Patent Number: ☐ EP0480071, A4, B1

Publication date: 1992-04-15

Inventor(s): OGATA KAZUMI (JP); SAKAUE TAKAHIRO (JP); OHMORI SHINJI (JP)

Applicant(s): SENJU PHARMA CO (JP)

Requested Patent: ☐ RU2046798

Application Number: EP19910908790 19910426

Priority Number(s): JP19900112260 19900426; WO1991JP00581 19910426

IPC Classification: A61K37/02; C07K1/02; C07K5/02

EC Classification: C07K5/02F

Equivalents: CA2060209, CA2060210, DE69122466D, DE69122466T, DE69122831D,  
DE69122831T, DE69123428D, DE69123428T, ☐ EP0480060, A4, B1,  
☐ EP0480061, A4, B1, ES2092565T, ES2093098T, ES2095317T, KR9702904,  
KR9702905, KR9708108, ☐ US5232913, ☐ US5274177, ☐ WO9116065,  
☐ WO9116337, ☐ WO9116338

Cited Documents: EP0469156



---

**Abstract**

---

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - I2



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 046 798** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) МПК<sup>6</sup> **C 07 K 5/093//A 61 K 38/06**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5011089/04, 25.04.1991  
(30) Приоритет: 26.04.1990 JP 112260/90  
(46) Дата публикации: 27.10.1995  
(56) Ссылки: 1. Патент США N 4940713, кл. C 07D 239/49, опубл. 1987.2. J. Holmgren и др. J. Biolog Chemistry, 254, с.3664 - 3678, 1979, N 93. Патент WO 91/12262, кл. C 07K 5/02, опубл. 15.02.1991.  
(86) Заявка PCT:  
PCT/JP 91/00570 (25.04.91)

(71) Заявитель:  
Сендзю Фармасьютикал Ко., Лтд. (JP)  
(72) Изобретатель: Синдзи Охмори[JP],  
Казуми Огата[JP], Такахиро Сакаэ[JP]  
(73) Патентообладатель:  
Сендзю Фармасьютикал Ко., Лтд. (JP)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛЮТАТИОН-S-НИЗШЕЙ ЖИРНОЙ КИСЛОТЫ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат.  
Использование: в медицине. Сущность изобретения: производные глутатион-S-низшей жирной кислоты общей формулы:  
 $\text{HOOC-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_2\text{CO-NH-CH(CONH-NH}_2\text{COOR}_1\text{)-CH}_2\text{-S-(CHR}_2\text{)}_n\text{-CHR}_3\text{-COR}_4$ , где  $\text{R}_1\text{-H}$ ;  $\text{R}_2\text{-H}$ , низший алкил; фенил;  $\text{R}_3\text{-H}$ , низший алкил;  $\text{R}_4\text{-}$  аминогруппа, низшая алкоксигруппа, незамещенная или замещенная фенилом, гидроксигруппой, n 0

или 1 и способ их получения. Реагент I: глутатион, реагент II: органическая монокарбоновая кислота или ее сложный эфир или амид:  $\text{R}_2\text{-A-COOH}$ , A COOH, где A двухвалентная группа, выбранная из:  $\text{-CH=CR}_3$  или  $(\text{CH}_2\text{X})_n\text{-CHX}$ , где n 0 или 1, причем если n 0, X галоген, если n 1, из радикалов X является галогеном, а другой принимает значения, указанные выше для  $\text{R}_3$ , продукт взаимодействия, в случае необходимости, этерифицируют или амидируют. 2 с. и 9 з. п. ф-лы, 1 табл.

RU 2 046 798 C1

RU 2 046 798 C1



(19) **RU** (11) **2 046 798** (13) **C1**  
 (51) Int. Cl.<sup>6</sup> **C 07 K 5/093//A 61 K 38/06**

RUSSIAN AGENCY  
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 5011089/04, 25.04.1991  
 (30) Priority: 26.04.1990 JP 112260/90  
 (46) Date of publication: 27.10.1995  
 (86) PCT application:  
 JP 91/00570 (25.04.91)

(71) Applicant:  
 Sendzju Farmas'jutikal Ko., Ltd. (JP)  
 (72) Inventor: Sindzi Okhmori[JP],  
 Kazumi Ogata[JP], Takakhiro Sakaue[JP]  
 (73) Proprietor:  
 Sendzju Farmas'jutikal Ko., Ltd. (JP)

(54) DERIVATIVES OF GLUTATHIONE-S-LOWER SATURATED ACID AND A METHOD OF THEIR SYNTHESIS

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE  
 product: derivatives of glutathione-S-lower  
 saturated acid of the general formula  
 $\text{HOOC}-\text{CH}(\text{NH}_2)-(\text{CH}_2)_2$

$\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CONHCH}_2\text{COOR}_1)-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CHR}_2)_n-\text{CHR}_3-\text{COR}_4$

where R<sub>1</sub> H; R<sub>2</sub> H, lower alkyl, phenyl; R<sub>3</sub> H,  
 lower alkyl; R<sub>4</sub> amino-group, lower  
 alkoxy-group which can be substituted with  
 phenyl, hydroxy-group; n 0 or 1. Reagent 1:

glutathione. Reagent 2: organic  
 monocarboxylic acid or its ester or amide: R<sub>2</sub> A  
 COOH where A divalent group taken from:  
 $-\text{CH}=\text{CR}_3$  or  $-(\text{CH}_2\text{X})_n-\text{CHX}$  where n 0 or 1; if  
 n 0 then X halogen; if n 1 then one of  
 radicals X is halogen and other has meanings  
 indicated above for R<sub>3</sub>. Interaction product  
 if necessary is esterified or amidated.  
 Synthesized compounds were used in medicine.  
 EFFECT: improved method of synthesis. 12 cl,  
 1 tbl

RU 2 046 798 C1

RU 2 046 798 C1

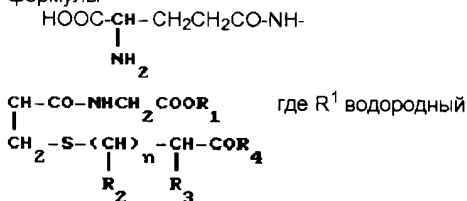
Изобретение относится к новому и полезному производному глутатион-S-низшей жирной кислоты и способу его получения.

Известно несколько производных глутатион-S-низшей жирной кислоты. Среди них из лука и чеснока выделен S-(2-карбоксипропил)-глутатион (Virtanen и Matikala, 1960, Сузуки и др. 1961), однако имеется немного информации о его фармакологическом действии.

Производные глутатион-S-янтарной кислоты обладают способностью ингибировать агрегацию кровяных пластинок, противовоспалительным, антиаллергенным, противоопухолевым действиями и защитным для печени действием (японская патентная заявка Kokai N 63-8337 и японская патентная заявка N 1-79956, N 1-183484, N 1-251534, N 1-256370 и N 2-36745).

В поиске еще более фармакологически активных соединений синтезировали самые различные новые глутатионовые производные и подвергли испытаниям как эти соединения, так и упомянутый S-(2-карбоксипропил)-глутатион для определения их фармакологической активности. В результате S-(2-карбоксипропил)-глутатион и ряд соединений, которые могут быть синтезированы реакцией глутатиона с альфа-, бета-ненасыщенной жирной кислотой, в частности с акриловой, метакриловой, кротоновой и коричной кислотами и тому подобным, или с альфа-(или бета)-галоидированной органической монокарбоновой кислотой, в частности с монохлоруксусной кислотой, или ее сложным эфиром или амидом, обладают превосходным антигепатопатическим действием.

Изобретение относится к соединению формулы



атом;  $R^3$  водородный атом или низшая алкильная группа;  $R^4$  низшая алкоксигруппа, которая может быть замещенной, фенолом, гидроксигруппой, или аминогруппой;  $n$  обозначает 0 или 1;  $R^2$  обозначает водородный атом, низшую алкильную группу или фенильную группу.

В том случае, когда  $R^3$  в формуле II служит для обозначения низшей алкильной группы, то такая алкильная группа должна содержать от 1 до 6 углеродных атомов. В качестве примера можно упомянуть метил, этил, *n*-пропил, изопропил, циклопропил, *n*-бутил, трет, бутил, вторбутил, *n*-пентил, 1-этилпропил, изопентил.

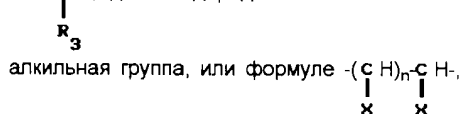
В дальнейшем при ссылке на вышеприведенную формулу II имеются в виду соединения, у которых  $n=1$ , а  $R^2$  водородный атом, низшая алкильная группа или фенильная группа.

Далее в формуле  $R^4$  низшая алкоксигруппа или аминогруппа. Помимо прочих к низшим алкоксигруппам относятся метокси-, этокси-, пропокси-, изопропокси-, *n*-бутокси-, изобутокси-, вторбутокси-, третбутокси-, *n*-пентилокси-, изопентилокси-,

трет. пентилокси-, неопентилокси-, 2-метилбутокси-, 1,2-диметилпропокси-, 1-этилпропокси-группы и тому подобное. Низшая алкоксигруппа может содержать гидроксильную группу или циклическую группу, в частности фенил.

Среди соединений формулы (I) соединение, у которого  $n=1$ , каждый из  $R^1$  и  $R^2$  водородный атом  $R^3$  метил, а  $R^4$  гидроксил, является известным, его можно экстрагировать из лука или чеснока или синтезировать химическим путем в соответствии с методом (Journal of Agricultural and Food Chemisth, 37, 611, 1989).

Соединение предлагаемого изобретения может быть химически синтезировано следующим образом. Предлагаемое соединение может быть получено реакцией глутатиона с органической монокарбоновой кислотой, отвечающей нижеследующей формуле, или ее эфиром или амидом:  $R^2\text{-A-COOH III}$ , где  $R^2$  водородный атом, низшая алкильная группа; символом A обозначена двухвалентная группа, отвечающая формуле  $\text{-CH=C-}$ , где  $R^3$  водородный атом или низшая



алкильная группа, или формуле  $\text{-(C H)}_n\text{-C H-}$ , где  $n$  обозначает 0 или 1, причем в том случае, когда  $n=0$ , один из двух символов X обозначает атом галогена, а другим X обозначена та же сама группа, что и  $R^3$ , и последующей, если необходимо, этерификацией или аминированием полученного соединения. Примерами соединений, отвечающих формуле III, могут служить альфа-, бета-ненасыщенная жирная кислота, в частности акриловая, метакриловая, кротоновая, коричная и альфа-(или бета)-галоидированная органическая кислоты, в частности монохлоруксусная кислота. Более конкретно проводят реакцию глутатиона в воде или водной среде с альфа-, бета-ненасыщенной кислотой, например с акриловой, метакриловой, кротоновой, коричной кислотами и тому подобным, или с альфа-(или бета)-галоидированной органической монокарбоновой кислотой, в частности с монохлоруксусной кислотой, или ее сложным эфиром или амидом, предпочтительнее при величине pH приблизительно от 4 до 8 и комнатной температуре или при умеренном нагревании с перемешиванием. Эта реакция без затруднений протекает до завершения. Реакционную смесь очищают хроматографической обработкой в колонке или перекристаллизацией из растворителя с получением целевого соединения. Почти все такие соединения можно очистить посредством медной соли.

Поскольку большинство соединений, синтезированных в соответствии с вышеизложенным, содержат внутри молекулы асимметричный углеродный атом, могут встречаться также оптические изомеры, но могут быть использованы все такие оптически активные изомеры, а также их смеси.

Предлагаемая композиция эффективно ингибирует приступы острых и хронических заболеваний печени, подавляет повышение показателей глютаминовой

щавелевоуксусной трансаминазы (ГЦТ) и глутаминовой пировиноградной трансаминазы (ГПТ), поэтому она не только полезна для профилактики и лечения острых и хронических гепатитов, но также эффективна при профилактике и лечении циррозов печени. Ее можно также с успехом использовать в случае расстройства функций печени, вызванного приемом лекарств, в частности ацетаминофена.

Предлагаемую антигепатоматическую композицию можно вводить в организм перорально или парентерально. Что касается дозированных препаратов, то ее можно готовить, например, в форме дозированных твердых препаратов, в частности таблеток, гранул, порошков, капсул и тому подобного, или в форме дозированных жидких препаратов, в частности лекарств для инъекций. Такие препараты могут быть приготовлены согласно традиционным фармацевтическим процедурам с учетом типа заболевания, которое необходимо вылечить. В состав таких препаратов можно вводить обычные добавки, в частности наполнитель, агент, придающий рассыпчатость, загуститель, диспергатор, ускоритель реабсорбции, корригент, буфер, поверхностно-активное вещество, соразработитель, консервант, эмульгатор, изотонирующий агент, стабилизатор, агент, регулирующий величину pH, и тому подобное.

Доза предлагаемого активн действующего вещества зависит от конкретного типа используемого соединения, вида заболевания, возраста и веса пациента, дозированной формы препарата, показаний и тому подобного. В случае, например, препарата для инъекций в организм взрослых вводят по одной дозе приблизительно от 1 до 500 мг в день, а в случае препарата для перорального потребления предусмотрено введение в организм взрослых по несколько раз в день дозы приблизительно от 10 до 2000 мг.

В зависимости от конкретных назначений и необходимости в лечении предлагаемая антигепатопатическая композиция может содержать такие активн действующие соединения двух или более видов в соответствующих количествах, может дополнительно содержать другие активн действующие компоненты, обладающие аналогичной эффективностью или другой эффективностью в соответствующих количествах.

**Пример синтеза 1.**  
S-(2-метил-2-карбетоксиэтил)-глутатион  
[каждый из R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> водородный атом, R<sup>3</sup>-CH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n=1]  
[S-(2-карбетоксипропил)-глутатион]

В 100 мл воды растворяют 6,2 г глутатиона и величину pH раствора добавлением 2 н. раствора гидрата окиси натрия доводят до 7. В этот раствор добавляют 4 мл этилметакрилата, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч. После этого добавляют 4,4 г ацетата меди и растворяют, а выпавшую в осадок медную соль собирают фильтрованием и промывают водой. Эту медную соль суспендируют в 150 мл воды и через такую суспензию пропускают с перемешиванием пузырьки сероводорода, в результате чего в осадок выпадает сульфид

меди. Этот сульфид меди отфильтровывают, и фильтрат концентрируют. Полученные белые кристаллы собирают фильтрованием и перекристаллизовывают из воды с получением 4,5 г игловидных кристаллов с температурой плавления 193-194 °C (с разложением).

После тонкослойной хроматографической обработки на силикагеле R<sub>f</sub>=0,28 [смесь н-бутанола с уксусной кислотой и водой в соотношении 4:1:1]

Данные элементарного анализа для C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>O<sub>8</sub>N<sub>3</sub>S:

Вычислено, C 45,60; H 6,46; N 9,97

Найдено, C 45,33; H 6,65; N 9,97.

**Пример синтеза 2.**

S-[(2-метил-2-карбетоксиэтил)-глутатион  
[R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> водородные атомы; R<sup>3</sup>-CH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> OCH<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH, n=1]

С использованием 6,2 г глутатиона и 3,3 г 2-оксизтилметакрилата повторяют процедуру примера синтеза 1, а полученную массу кристаллов перекристаллизовывают из смеси воды с этанолом, в результате чего получают 4,5 г белого кристаллического порошка с температурой плавления 173-175 °C (с разложением).

После тонкослойной хроматографической обработки на силикагеле R<sub>f</sub>=0,19 [смесь н-бутанола с уксусной кислотой и водой в соотношении 4:1:1]

Данные элементарного анализа для

C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>O<sub>9</sub>N<sub>3</sub>S:

Вычислено, C 43,93; H 6,22; N 9,60

Найдено, C 43,64; H 6,09; N 9,72.

**Пример синтеза 3.**

S-(2-метил-2-карбамоилэтил)-глутатион  
[R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> водородные атомы, R<sup>3</sup>-CH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> NH<sub>2</sub>, n=1]

С использованием 6,2 г глутатиона и 4,0 г метакриламида повторяют процедуру примера синтеза 1, а полученную кристаллическую массу

перекристаллизовывают из смеси воды с этанолом, в результате чего получают 5,6 г белых кристаллов, температура плавления которых составляет 165-167 °C (с разложением). После тонкослойной хроматографической обработки на силикагеле R<sub>f</sub>=0,1 [смесь н-бутанола с уксусной кислотой и водой в соотношении 4:1:1]

Данные элементарного анализа для

C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>S·1/2H<sub>2</sub>O:

Вычислено, C 41,89; H 6,28; N 13,96

Найдено, C 41,65; H 6,11; N 13,84.

**Пример синтеза 4.**

S-(2-карбетоксиэтил)-глутатион  
[R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>2</sup> водородные атомы, R<sup>4</sup> OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n=1]

С использованием 6,2 г глутатиона и 5 мл этакрилата повторяют процедуру примера синтеза 1, а образовавшуюся кристаллическую массу перекристаллизовывают из воды с получением 6,0 г белых кристаллов, которые плавятся при 194-195 °C (с разложением). После тонкослойной хроматографической обработки на силикагеле R<sub>f</sub>=0,24 (смесь н-бутанола с уксусной кислотой и водой в соотношении 4:1:1).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=22,8 (c=1, вода).

Данные элементарного анализа для  $C_{15}H_{25}O_8N_3S$ :

Вычислено, С 44,22; Н 6,18; N 10,31.

Найдено, С 44,08; Н 6,36; N 10,46.

Пример синтеза 5. S-(2-метил-2-карбобензоксизтил)-глутатион  $[R^1$  и  $R^2$  водородные атомы,  $R^3$   $CH_3$ ,  $R^4$   $OC_2H_5$ ,  $n=1$ ]

Смесь 6,2 г глутатиона с 3,8 г бензилметакрилата перемешивают в водном растворителе (80 мл воды, 80 мл этанола) при комнатной температуре, 48 ч, а затем реакционную смесь концентрируют до объема приблизительно 40 мл. Остаток подкисляют уксусной кислотой, а образовавшийся белый кристаллический осадок выделили фильтрованием. Кристаллы растворяют в 2%-ном растворе бикарбоната натрия, подкисляют добавлением уксусной кислоты, после чего полученную кристаллическую белую массу собирают фильтрованием, промывают водой и этанолом и сушат.

Выход 4,5 г, температура плавления 191-192°C (с разложением).

После тонкослойной хроматографической обработки на силикагеле  $R_f=0,34$  [смесь н-бутанола с уксусной кислотой и водой в соотношении 4:1:1]

Данные элементарного анализа для  $C_{21}H_{29}O_8N_3S$ :

Вычислено: С 52,16% Н 6,04% N 8,69%

Найдено: С 51,98% Н 6,02% N 8,72%

Пример синтеза 6. S-(2-метил-2-карбоизобутоксизтил)-глутатион  $[R^1$  и  $R^2$  водородные атомы,  $R^3$   $CH_3$ ,  $R^4$   $OC_4H_9$ ,  $n=1$ ]

С использованием 6,2 г глутатиона, 3,0 г изобутилметакрилата и 100 мл воды в смеси с 50 мл этанола в качестве растворителя повторяют процедуру примера синтеза 1, а образовавшуюся массу кристаллов перекристаллизовывают из воды с получением 4,0 г белых кристаллов, которые плавятся при 195-196°C (с разложением). После тонкослойной хроматографической обработки из силикагеля  $R_f=0,34$  [смесь н-бутанола с уксусной кислотой и водой в соотношении 4: 1:1]

Данные элементарного анализа для  $C_{18}H_{31}O_8N_3S$ :

Вычислено, С 48,10; Н 6,9; N 9,35

Найдено, С 47,96; Н 6,82; N 9,37.

Пример синтеза 7. S-(1-метил-2-карбоизопропоксизтил)-глутатион  $[R^1$  и  $R^3$  водородный атом,  $R^2$   $CH_3$ ,  $R^4$   $OC_3H_7$ ,  $n=1$ ]

С использованием 6,2 г глутатиона и 3,7 г изопропилкротоната повторяют процедуру примера синтеза 6, а образовавшуюся массу кристаллов перекристаллизовывают из воды с получением 3,2 г белых кристаллов, которые плавятся при 189-190 °C (с разложением). После тонкослойной хроматографической обработки на силикагеле  $R_f=0,27$  [смесь н-бутанола с уксусной кислотой и водой в соотношении 4:1:1]

Данные элементарного анализа для  $C_{17}H_{29}O_8N_3S$ :

Вычислено, С 46,89; Н 6,71; N 9,65.

Найдено, С 46,66; Н 6,53; N 9,68.

Пример синтеза 8.

S-(1-фенил-2-карбетоксиэтил)-глутатион  $[R^1$  и  $R^3$  водородные атомы,  $R^2$   $C_6H_5$ ,  $R^4$   $OC_2H_5$ ,  $n=1$ ]

С использованием 6,2 г глутатиона и 4,0 г этилциннамата повторяют процедуру примера синтеза 6 (с перемешиванием при комнатной температуре в течение приблизительно 7 дней), а образовавшуюся кристаллическую массу перекристаллизовывают из воды, получая 2,7 г белых игольчатых кристаллов с температурой плавления 185-186 °C (с разложением). После тонкослойной хроматографической обработки на силикагеле  $R_f=0,29$  [смесь н-бутанола с уксусной кислотой и водой в соотношении 4:1:1]

Данные элементарного анализа для  $C_{21}H_{29}O_8N_3S \cdot 1/2 H_2O$ :

Вычислено, С 51,21; Н 6,14; N 8,53

Найдено, С 51,14; Н 5,89; N 8,42.

Пример синтеза 9. S-(карбоизопропоксизтил)-глутатион  $[R^1$  и  $R^3$  водородные атомы,  $R^4$   $OC_3H_7$ ,  $n=0$ ]

В 80 мл воды растворяют 6,2 г глутатиона и величину pH добавлением 2 н. раствора гидрата окиси натрия доводят до 6,5. После добавления 5 г изопропилмонохлороацетата смесь перемешивают при комнатной температуре. По мере протекания реакции величина pH смеси уменьшается. По этой причине добавлением 2 н. раствора гидрата окиси натрия величину pH смеси вновь доводят до 6, 5. Эту процедуру повторяют, а после того, как величина pH почти прекращает уменьшаться, добавляют 2 мл уксусной кислоты и воду в количестве, достаточном для доведения общего объема до 200 мл. Затем добавляют 4,4 г ацетата меди и растворяют, а выпавшую в осадок медную соль выделяют фильтрованием, промывают водой и метанолом, после чего суспендируют в 200 мл воды. Далее через суспензию пропускают пузырьки сероводорода с перемешиванием, а образовавшийся сульфид меди отфильтровывают, фильтрат концентрируют и полученную массу белых кристаллов выделяют фильтрованием с последующей перекристаллизацией из воды, в результате чего получают 5,2 г белых кристаллов, которые плавятся при 194-195 °C (с разложением).

После тонкослойных хроматографической обработки на силикагеле  $R_f=0,21$  [смесь н-бутанола с уксусной кислотой и водой в соотношении 4:1:1]

$[\alpha]^{20D}=29,0$  (с=1,0 воды)

Данные элементарного анализа для  $C_{15}H_{25}O_8N_3S$ :

Вычислено, С 44,22; Н 6,18; N 10,31.

Найдено, С 44,10; Н 6,24; N 10,26.

Пример испытания 1. Эффект на расстройство деятельности печени, вызванное ацетаминофеном.

Методика: использовали самок крысы SD (вес тела примерно 180 г), закупленных в японском S2C. Испытуемое вещество перорально вводили в организм животного в дозе 0,5 ммол/кг, а по истечении 1 ч внутрибрюшинно вводили 300 мг/кг ацетаминофена. По истечении 24 ч из брюшной аорты сливали кровь и отделяли сыворотку. С использованием этой сыворотки

определяли ГЦТ и ГПТ сыворотки.

Результаты: испытаниям на эффект ингибирования повреждения печени, вызванного ацетаминофеном, подвергли шесть различных глутатионовых производных. Как показано в таблице, соединения NN 1, 2, 3 и 6 [которые соответствуют структурам, приведенным в таблице] проявили значительные антигепатопатические эффекты.

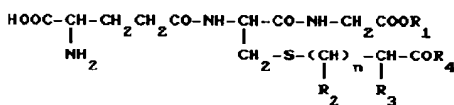
Пример приготовления. Препарат для инъекций.

S-(1-метил-2-карбоизопророксиэтил)-глутатион 1,0 г; хлористый натрий 0,6 г; дистиллированная вода для инъекций 100 мл.

Вышеуказанные исходные материалы смешивают добавлением 2 н. раствора гидрата окиси натрия доводят величину pH до 6,5 и стерилизуют раствор фильтрованием. Фильтрат в асептических условиях делят на 2-миллилитровые порции и распределяют их по стеклянным ампулам, а затем герметизируют оплавлением стеклянных концов, приготовив препарат для инъекций.

### Формула изобретения:

1. Производные глутатион -S-низшей жирной кислоты общей формулы I



где R<sub>1</sub>-H; R<sub>2</sub>-H, низший алкил, фенил;

R<sub>3</sub> H, низший алкил;

R<sub>4</sub> аминоруппа, низшая алкоксигруппа, незамещенная или замещенная фенилом, гидроксигруппой;

n 0 или 1.

2. Производное по п.1, представляющее собой

S-(2-метил-2-карбэтоксиэтил)-глутатион.

3. Производное по п.1, представляющее собой

S-(2-метил-2-карбэтоксиоксиэтил)-глутатион.

4. Производное по п. 1, представляющее собой

S-(2-метил-2-карбамоилэтил)-глутатион.

5. Производное по п.1, представляющее собой S-(2-карбэтоксиэтил)-глутатион.

6. Производное по п.1, представляющее собой

S-(2-метил-2-карбобензоксиэтил)-глутатион.

7. Производное по п. 1, представляющее собой

S-(2-метил-2-карбоизобутоксизтил)-глутатион

8. Производное по п.1, представляющее собой

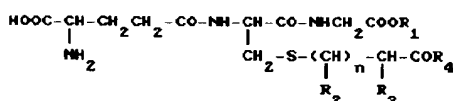
S-(1-метил-2-карбоизопророксиэтил)-глутатион

9. Производное по п.1, представляющее собой

S-(1-фенил-2-карбэтоксиэтил)-глутатион.

10. Производное по п.1, представляющее собой S-(карбоизопророксиметил)-глутатион.

11. Способ получения производных глутатион -S-низшей жирной кислоты общей формулы I



где R<sub>1</sub> H; R<sub>2</sub> H, низший алкил, фенил;

R<sub>3</sub> H, низший алкил;

R<sub>4</sub> аминоруппа, низшая алкоксигруппа, незамещенная или замещенная фенилом или гидроксигруппой;

n 0 или 1,

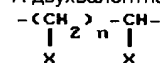
отличающийся тем, что глутатион вводят во взаимодействие с органической монокарбоновой кислотой общей формулы II, или ее сложным эфиром, или амидом

R<sub>2</sub> A COOH,

где A двухвалентная группа: -CH=CR<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> имеют указанные значения;

A двухвалентная группа формулы



где n 0 или 1, причем, если n 0, X является галоидом, если n 1, один из радикалов X является галоидом, а другой принимает те же значения, как определено выше для R<sub>3</sub>.

и полученный продукт, в случае необходимости, этерифицируют или амидируют.

Эффект на повреждение печени, вызванное ацетаминофеном.

№	Испытываемое вещество	s-GOT	s-GPT
	Физиологический раствор (контрольный эксперимент)	5269 ± 835	2060 ± 494
1	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =H, R=CH <sub>3</sub> , R <sub>4</sub> =OH, n=1	1259 ± 424 <sup>-3</sup> (76.1)	337 ± 117 <sup>-1</sup> (83.6)
2	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =H, R <sub>3</sub> =CH <sub>3</sub> , R <sub>4</sub> =OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , n=1	841 ± 354 <sup>-2</sup> (84.0)	195 ± 81 <sup>-2</sup> (90.5)
3	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H, R <sub>4</sub> =OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , n=1	1935 ± 530 <sup>-2</sup> (63.3)	598 ± 226 <sup>-3</sup> (71.0)
4	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =H, R <sub>3</sub> =CH <sub>3</sub> , R=OHC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> , n=1	2972 ± 803 (43.6)	1384 ± 417 (32.8)
5	R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =H, R <sub>3</sub> =CH <sub>3</sub> , R <sub>4</sub> =OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , n=1	2968 ± 824 (43.7)	1384 ± 421 (32.8)
6	R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =H, R <sub>2</sub> =CH <sub>3</sub> , R <sub>4</sub> =OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> , n=1	171 ± 71 <sup>-3</sup> (96.8)	43 ± 21 <sup>-3</sup> (97.9)

Единица: Е/л; каждая величина содержит среднее значение ± S.E. n=7-10; величина, которая взята в скобки, соответствует степени ингибирования в процентах.

Значительное отличие от физиологического раствора:

<sup>-1</sup>, p<0.05; <sup>-2</sup>, p<0.01; <sup>-3</sup>, p<0.001.

RU 2046798 C1

RU 2046798 C1